FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Victor KOUCHNIR

Né à Odessa (Russie), le 4 mai 1901

RÉINFECTION TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE COBAYE

Président : M. F. BEZANÇON, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique prépédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI . . .	Pathologie médicale.
LGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN. .	Pathologie médicale.
ASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN. .	Pathologie médicale.
NET	Physiologie.
ANCRETIÈRE	Chimie biologique.
RANCA . . .	Histologie.
RULÉ. . . .	Pathologie médicale.
USQUET. . .	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
HAMPY. . .	Histologie.
HIRAY . . .	Pathologie médicale.
LERC. . . .	Pathologie médicale.
EBRÉ	Hygiène.
JONG . .	Anatomie pathologique.
UVOIR . . .	Médecine légale.
CALLE . . .	Obstétrique.
ESSINGER .	Pathologie médicale.
OIX.	Pathologie médicale.
ARNIER . .	Pathologie expérimentale
ARVIER. . .	Pathologie médicale.
EITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU· · .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . .	Obstétrique.
MOCQUOT . .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE. . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
TANON. . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VERNE. . . .	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
OUGEROT .	Pathologie médicale.
JÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
RATHERY . .	Clinique médicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédiq chez l'adulte pour les accidentés du trava les mutilés de guerre et les infirmes adulte
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émis dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE TOUJOURS VIVANTE DE MON PÈRE

Le Docteur L. KOUCHNIR

Cette thèse est dédiée

A MA FEMME

et

A MA MÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A M. Le Docteur F. BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui m'a fait le grand honneur
de présider ma thèse.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PHILIBERT

Chevalier de la Légion d'honneur

A qui ce travail appartient, témoignage de ma vive gratitude et de mon profond respect.

A MM. LES DOCTEURS

G. CAUSSADE

Médecin de l'Hôtel-Dieu

G. ROSENTHAL

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Docteur es-sciences

Dont les bienveillants conseils ont guidé mes premiers pas au cours de mes études médicales. Faible témoignage de mon admiration et de mon affection respectueuses.

Au Docteur R. GUY

Préparateur de Bactériologie
à a Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,

Qui m'a prodigué, au cours de mes expériences, son aide amicale et ses conseils précieux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS H. CLAUDE
CUNÉO
P. DELBET
JEANSELME
DE LAPERSONNE
LEGUEU
SÉBILEAU
F. WIDAL

MM. LES DOCTEURS ARROU
DEVRAIGNE
GUILLEMOT

RÉINFECTION TUBERCULEUSE
EXPÉRIMENTALE
CHEZ LE COBAYE

HISTORIQUE

> Certains auteurs, parlant de leurs ouvrages, disent: « Mon livre, mon commentaire, mon histoire. » Ils sentent leurs bourgeois qui ont pignon sur rue et toujours un « chez moi » dans la bouche. Ils feraient mieux de dire: « notre livre, notre commentaire, notre histoire... » vu que d'ordinaire il y a plus en cela du bien d'autrui que du leur.
>
> PASCAL

Le 15 janvier 1891, Robert Koch décrivit en ces termes, pour la première fois, le phénomène qui, depuis lors, porte son nom (1):

« Si l'on inocule à un cobaye sain une culture pure de bacilles, dans la règle la plaie se ferme et semble guérir dans les premiers jours. Ce n'est qu'au bout de dix à quinze jours qu'il se produit un nodule dur qui s'ouvre bientôt et qui aboutit à une ulcération qui dure jusqu'à la mort de l'animal. Tout autrement se comporte le cobaye déjà turberculeux. Pour cela,

1. Nous empruntons la traduction du texte de R. Koch à MM. Besançon et de Serbonnes.

le mieux est de prendre des animaux inoculés quatre à six semaines auparavant avec succès. Chez de tels animaux le point de réinoculation se referme également au début, mais il ne se produit pas de nodule. Dès le lendemain ou deux jours après, il se produit une modification particulière du point d'inoculation ; le point devient dur, prend une coloration un peu plus sombre et les phénomènes s'étendent tout autour dans un diamètre de 0 cm. 5 à 1 centimètre. Dans les jours qui suivent, l'on voit de mieux en mieux que la peau ainsi modifiée est nécrotique ; elle s'élimine finalement, et il persiste une ulcération plate qui d'ordinaire guérit rapidement et d'une façon définitive, sans que les ganglions voisins soient infectés. Ainsi les bacilles tuberculeux inoculés agissent tout différemment sur la peau d'un cobaye sain et sur celle d'un cobaye tuberculeux. »

Treize ans après, en 1904, Bail décrivit le phénomène maintenant classique de la mort brutale de l'animal.

Charrin, Baumgarten, S. Arloing reprirent l'expérience de Koch mais ne la réussirent guère. Il a fallu le travail de Detre Deutsch publié en 1905 puis ceux de Rœmer et de Hamburger en 1908 pour avoir l'explication de l'insuccès des premiers expérimentateurs. Les cobayes qu'ils réinoculaient étant à une période trop avancée de leur maladie, étaient incapables de réagir à la réinoculation.

Les travaux vinrent ensuite nombreux sur le « phénomène de Koch ».

Nous pouvons citer ceux de Rœmér et Joseph, celui de Finzi, celui de Schieck.

De 1912 à 1914 F. Bezançon et de Serbonnes publièrent une série d'articles qui marquèrent une étape importante dans l'étude jusqu'alors assez désordonnée et confuse du « phénomène de Koch ».

Ces auteurs mirent en évidence les conditions précises dans lesquelles se produit le phénomène chez le cobaye. Ils montrèrent qu'avec la même dose de réinoculation on pouvait obtenir des effets différents suivant que la primo-inoculation avait été faite avec une dose plus ou moins forte, suivant que l'intervalle séparant les deux inoculations était plus ou moins long.

Ils montrèrent que, pour que l'animal puisse présenter le phénomène allergique dans toute sa pureté, un certain temps de préparation était nécessaire, mais que l'on pouvait abréger ce temps en élevant la dose de bacilles injectés lors de la première inoculation.

MM. Bezançon et de Serbonnes firent, également, des lésions provoquées chez les cobayes, une étude histologique très claire et très précise.

Des articles plus récents suivirent ceux de MM. Besançon et de Serbonnes. Nous les devons à MM. Rist, Kindberg et Rolland, Debré et Bonnet, Debré et Jean Paraf. Tous ces auteurs ont étudié la surinfection par les voies cutanée, péritonéale, sanguine, pulmonaire, rénale, cardiaque, articulaire, etc.

Il est à noter qu'ils ont employé pour l'inoculatiou et la réinoculation des voies différentes.

La voie de première inoculation le plus souvent choisie était la voie sous-cutanée ou plus rarement intra-veineuse, et la voie de réinfection était, suivant les expériences et suivant les auteurs tantôt *la voie sous-cutanée en un autre point des téguments*, tantôt la voie pulmonaire, la voie péritonéale, sanguine, etc.

Tout récemment MM. A. Philibert et F. Cordey reprirent l'étude de la réinfection expérimentale dans un tout autre esprit.

Pour ces auteurs la technique qui consiste à inoculer et à réinoculer un animal par des voies différentes ou en deux points différents des téguments, « ne peut renseigner que sur les modifications réactionnelles ou réceptives des tissus, apportées par un foyer tuberculeux évoluant à distance ou dans un autre tissu ; mais elle ne reproduit en aucune manière les conditions dans lesquelles se font, chez l'homme, l'infection et la réinfection tuberculeuses. »

Voulant établir des expériences se rapprochant le plus possible des conditions de l'infection naturelle, MM. Philibert et F. Cordey choisirent comme animal d'expérience le lapin, à cause de sa résistance vis-à-vis de la tuberculose, et suivirent pour l'inoculation et la réinoculation la voie intra-trachéale ; car chez l'homme « l'infection première arrive à l'organisme par la voie aérienne, et il en est de même

des réinfections, qu'elles soient rapprochées, subintrantes ou espacées, qu'elles soient minimes ou massives. »

Les résultats obtenus par ces auteurs permettent de dire que, chez le lapin tout au moins, la réinfection tuberculeuse n'est pas aussi simple que les expériences classiques sur le cobaye le pouvaient faire supposer. Jamais ces auteurs, quelles qu'aient été les doses employées, n'ont observé chez le lapin ni les processus de nécrose et d'hémorragie caractérisant le phénomène de Koch ni la mort brutale décrite par Bail.

Il nous a paru intéressant de reprendre sur les cobayes ces dernières expériences de MM. Philibert et Cordey.

Nous y ajouterons l'étude des phénomènes de Koch et de Bail, que nous compléterons par celle de la survie des cochons d'Inde après la deuxième inoculation.

DIVISION DU SUJET

Notre travail se trouve divisé en quatre parties par les quatre expériences qui le composent.

Dans deux de ces expériences, l'inoculation et la réinoculation ont été pratiquées par des voies différentes.

Dans les deux autres, les animaux ont été inoculés et réinoculés par la même voie.

Nous avions prévu pour chacune des expériences de 20 à 30 cobayes. Malheureusement des séries entières furent décimées, probablement par une épizootie ; certains animaux moururent sans que l'on puisse préciser la cause de leur mort. Nous avons vu le nombre des animaux en expérience diminuer considérablement, car nous n'avons tenu compte, pour notre conclusion, que des animaux ayant répondu strictement aux conditions que nous nous sommes imposées pour nos expériences. Des témoins ont été prévus pour les deux inoculations.

Dans la première expérienee, nous avons inoculé nos animaux par la peau et les avons réinoculé par la voie trachéale.

Dans la deuxième expérience, nous avons fait exactement le contraire. L'inoculation première

était intra-trachéale et la deuxième sous-cutanée.

Dans la troisième expérience, nous avons pratiqué les deux inoculations par voie intra-trachéale.

Dans la quatrième expérience, pour les deux inoculations, nous nous sommes servis de la voie œsophagienne.

Sur les conseils de notre maître, M. le Professeur A. Philibert, nous avons voulu ajouter à nos quatre expériences un chapitre relatif à l'étude histologique des lésions provoquées chez les animaux par les premières et les secondes inoculations. Malheureusement, pour des raisons d'ordre matériel, nous n'avons pu réunir un nombre de coupes suffisant pour entreprendre une étude histologique complète et méthodique.

Dans un article que nous pensons publier ultérieurement avec M. le professeur A. Philibert, nous reprendrons cette étude histologique.

TECHNIQUE

Nous nous sommes servis, pour nos inoculations, de bacilles jeunes, âgés de 1 mois à 1 mois 1/2 environ, isolés de crachats humains sur milieu de Petroff et cultivés sur pomme de terre glycérinée.

L'intervalle séparant la première inoculation de la seconde a été de trois semaines à un mois pour cobayes inoculés primitivement dans la trachée, et de un à deux mois, pour les cobayes inoculés primitivement sous la peau ou dans l'œsophage. Nous nous sommes basés, pour déterminer les dates de réinoculation, sur les autopsies des cobayes témoins et sur les intra-dermo-réactions nous permettant d'affirmer, chez les animaux en expérience, la présence de lésions en pleine évolution.

Pour les inoculations, les bacilles ont été pesés immédiatement après avoir été prélevés sur la pomme de terre glycérinée et triturés au mortier avec de l'eau salée physiologique.

L'émulsion était faite ainsi : elle contenait la dose que nous devions injecter dans 1 centimètre cube pour les injections intra-œsophagiennes et sous-cutanées, et dans 11 gouttes, c'est-à-dire dans 1/10 de centimètre cube, pour les injections intra-trachéales.

Les inoculations ont été pratiquées par ponction de la trachée, après dénudation de cette dernière. La mobilité parfaite du piston de la seringue adaptée à l'aiguille nous servait de preuve que nous étions dans la trachée. Nous remplacions la seringue vide par une autre préalablement chargée et nous poussions l'injection très lentement, afin d'éviter, autant que possible, le réflexe tussigène.

Nous n'avons jamais observé, avec cette technique, ni abcès local, ni lésion trachéale.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Inoculation. — Par voie sous-cutanée.

Réinoculation. — Par voie intra-trachéale.

Cette expérience, calquée sur celle de MM. F. Bezançon et de Serbonnes, a pour but de rechercher la réceptivité du poumon et son mode réactionnel sous l'influence d'un foyer évoluant dans un autre tissu de l organisme.

Pratiquée tout d'abord sur six cobayes, sans compter les témoins, cette expérience a été refaite par nous avec des doses sensiblement plus fortes et se trouve, de ce fait, divisée en deux parties, que nous décrirons séparément, bien qu'elles aboutissent aux mêmes conclusions.

Première Partie. — Les six cobayes employés dans cette expérience ont été inoculés sous la peau de la cuisse droite, avec 1 milligramme de B. K. Quinze jours environ après cette inoculation, et au lieu où nous l'avions pratiquée, apparut un nodule induré, suivi bientôt de l'ulcération classique suppurée.

Quarante jours après l'inoculation première, nous avons pratiqué à chacun des animaux une injection intra-dermique d'un dixième de centimètre cube de

tuberculine brute, diluée au 1/5. Quarante-huit heures plus tard, les six cobayes, après avoir présenté une légère tuméfaction rouge et chaude, ont vu cette dernière se transformer en une plaque indurée et nécrotique.

L'escarre éliminée au bout de cinq à six jours, la cicatrisation définitive survint deux semaines après.

Tous nos animaux ayant fortement réagi à la tuberculine, nous en avons conclu qu'ils étaient en pleine période allergique et nous avons, dix jours après l'intra-dermo-réaction, pratiqué la supérinfection.

Cinquante jours après la première inoculation, deux cobayes, les nos 4 et 6, reçoivent 1/100 de milligramme de B. K. dans la trachée. Deux autres, les nos 1 et 5, reçoivent 1/10 de milligramme. Les deux derniers, les nos 3 et 2 sont inoculés avec 1 milligramme chacun, également dans la trachée.

Trois cobayes témoins de la seconde inoculation ont été prévus pour cette expérience. Ce sont les nos 9, 12 et 11. Ils ont été inoculés dans la trachée, au moment de la réinoculation des six premiers animaux de la série. Le n° 9 reçut 1/100 de milligramme, les nos 12 et 11 respectivement 1/10 et 1 milligramme chacun.

Cobaye n° 4. — Cet animal, ayant reçu 1 milligramme de B. K. sous la peau, a présenté, deux semaines après l'injection, comme nous l'avons décrit plus haut et comme tous les animaux de la série, le nodule induré, aboutissant pro-

gressivement à une ulcération décrite dans les ouvrages classiques.

Quarante jours après la première inoculation, cet animal ayant présenté une intra-dermo-réaction positive, nous décidons de le réinoculer, ce qui est fait le cinquantième jour après la première injection. Vingt-trois jours après la réinfection, le cobaye succombe, après avoir présenté des phénomènes dyspnéïques qui se sont atténués vers la fin de sa vie.

A l'autopsie, nous avons trouvé à la cuisse droite, au lieu de l'inoculation, *un abcès caséeux*, du volume d'un pois.

De nombreux ganglions caséifiés sont découverts dans les régions inguinales droite et gauche, dans le mésentère, le médiastin, surtout autour des pédicules pulmonaires et au niveau du cou.

Le foie, notablement augmenté de volume, présentait des zones de dégénérescence graisseuse et de *nombreux tubercules* sur les faces supérieure et inférieure.

La rate, très grosse, résistante au bistouri, était bourrée de tubercules.

Les poumons, de densité augmentée tombaient au fond de l'eau. De consistance dure, ils *criaient* par endroits sous le bistouri. De couleur brunâtre, ils présentaient en certains endroits l'aspect carnisé de la pneumonie et, par ailleurs, des zones caséifiées mais non ramollies, siégeant principalement dans les lobes supérieurs et au centre de l'organe. Nous n'avons pas rencontré de caverne dans aucune des nombreuses sections pratiquées dans le parenchyme pulmonaire,

Cobaye n° 6. — Ce cobaye inoculé et réinoculé avec les mêmes doses que le précédent, a succombé vingt sept jours après la superinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé des lésions analogues en tous points à celles que nous avons trouvées chez le cobaye précédent.

Nous ne les décrirons donc pas.

Cobaye n° 1. — Inoculé avec 1 milligramme et réinoculé avec 1/10 de milligramme, les mêmes jours et dans les mêmes conditions que les précédents, il a succombé trente-neuf jours après la réinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé, au lieu de l'inoculation, un abcès caséeux de la dimension d'un pois.

Des ganglions nombreux, inguinaux, mésentériques, médiastinaux et cervicaux.

Le foie, énorme, était bourré de granulations et présentait des zones de dégénérescence graisseuse.

La rate, très augmentée de volume, présentait des zones très étendues de tissus caséifiés.

Les poumons, brunâtres, fermes à la section, tombaient au fond de l'eau. Ils présentaient, comme chez les cobayes précédents, des zones caséeuses centrales. Nous avons pu faire sourdre du pus des bronches en les comprimant.

Le plèvre et le péritoine contenaient en quantité notable un liquide citrin, limpide.

Cobaye n° 5. — Inoculé et réinoculé avec les mêmes doses que le précédent, c'est-à-dire avec 1 milligramme, puis avec 1/10 de milligramme. Ce cobaye a succombé cinquante-quatre jours après la superinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé des organes en tous points semblables à ceux du cobaye n° 1.

Cobaye n° 3. — Inoculé sous la peau avec 1 milligramme, il a été réinoculé cinquante jours après dans la trachée avec 1 milligramme deB. K. La mort survint le quarantième jour après cette réinoculation.

A l'autopsie : nous avons trouvé des lésions semblables à celles qui ont été décrites pour le cobaye n° 1. Cependant les zones de caséification sont beaucoup moins étendues et semblent avoir une tendance moindre au ramollissement.

Cobaye n° 2. — Inoculé et réinoculé dans les mêmes conditions que le précédent, avec 1 milligramme sous la peau et 1 milligramme dans la trachée, ce cobaye a succombé cinquante-sept jours après la deuxième injection.

A l'autopsie : nous avons trouvé des poumons de couleur brune, fermes à la section et présentant des zones de caséification centrales. Nous n'avons pas trouvé de cavernes.

Tous les autres viscères présentaient les mêmes lésions que ceux du cobaye n° 1.

Les cobayes n°s 9, 12 et 11, ayant été inoculés dans la trachée respectivement avec 1/100, 1/10 et 1 milligramme de B. K. ont succombé le premier vingt-neuf jours, le second quarante-sept jours et le troisième vingt-six jours après cette inoculation.

Tous ces animaux, pris de dyspnée après l'inoculation, virent cette dyspnée empirer jusqu'à la mort, qui les atteignit dans un état d'amaigrissement extrême.

A l'autopsie : nous avons trouvé :

Aux poumons, qui flottaient facilement sur l'eau et qui

laissaient à la pression échapper une spume abondante, des tubercules blancs grisâtre, nettement axés sur les bronches, et présentant l'aspect d'une « feuille de fougère », décrite par F. Bezançon et Braun.

Le foie et la rate présentaient de nombreuses petites granulations.

Des paquets ganglionnaires ont été trouvés partout, atteignant, dans le médiastin, le volume d'un gros pois.

En somme, chez les animaux réinoculés, nous avons remarqué :

1° Des lésions produites par la première inoculation sous-cutanée. Ces lésions, identiques à celles qui ont été décrites dans les ouvrages classiques, sont représentées par l'abcès à la cuisse, au lieu de l'injection ; les ganglions nombreux et disséminés dans tout le corps ; la dégénérescence graisseuse et la présence de granulations grises ou de zones caséeuses dans le foie et la rate, plus ou moins augmentés de volume ;

2° Des lésions pulmonaires produites par la réinoculation.

Nous avons trouvé, dans les poumons de nos cobayes, des tubercules siégeant à la périphérie, sur la corticalité, et dont la présence pouvait être expliquée par la propagation aux poumons de l'affection primitivement ganglionnaire. Mais les lésions les plus nombreuses siégeaient bien au centre du parenchyme pulmonaire, principalement aux sommets et revêtaient tout à fait le type des

lésions de superinfection décrites par MM. F. Bezançon et de Serbonnes.

En comparant les lésions pulmonaires de primo-infection aux lésions du même organe provoquées par la réinfection, nous avons pu constater que :

Dans le premier cas, les poumons, de densité non accrue, présentaient des lésions péri-bronchiques en « feuille de fougère », siégeant de préférence aux lobes inférieurs ;

Dans le second cas, au contraire, les poumons, de densité augmentée, présentaient des lésions centrales, siégeant plus spécialement aux lobes supérieurs. Toutes ces constatations concordent parfaitement avec ce qui a été décrit par MM. F. Bezançon et de Serbonnes.

Les poumons de réinfection semblaient *présenter à la caséification* une tendance moindre que les poumons de l'infection primitive (1).

Chez aucun de nos cobayes nous n'avons eu la réaction brutale, hémorragique et nécrosante, tuant rapidement l'animal, décrite par Bail pour la première fois.

Ces faits sont identiques à ceux qui ont été observés par MM. A. Philibert et Cordey dans leur expérience sur le lapin. Nous dirons avec ces deux auteurs

1. D'ailleurs, cette impression sera confirmée par nos expériences ultérieures.

Chez les cobayes nos 21, 23, 26, témoins de l'expérience II, nous avons vu trente jours après l'inoculation, des cavernes en formation ou formées, tandis que chez les cobayes nos 5 et 2 de cette expérience, même cinquante-quatre et cinquante-sept jours après la réinoculation, nous n'avons pas trouvé de cavernes.

que le poumon des cobayes réinoculés a tout de même réagi d'une façon particulière, que nous avons décrite plus haut. C'est, peut-être, la réaction allergique, réaction allergique sans phénomènes brutaux, sans nécrose.

Nous avons remarqué, de plus, dans cette expérience, que la durée de la survie des animaux, après l'inoculation seconde, ne paraît pas être en rapport direct avec les doses de B. K. employées pour la superinfection. En effet : le cobaye n° 4, réinoculé avec la dose la plus faible, 1/100 de milligramme de B. K. meurt le premier, suivi à quatre jours d'intervalle par le cobaye n° 6, répondant aux mêmes conditions d'expérience.

Les cobayes n^{os} 1 et 5, inoculés avec 1/10 de milligramme meurent en second, tandis que le cobaye n° 2, réinoculé avec 1 milligramme survit le dernier.

Nous avons représenté par des lignes horizontales la durée des vies des cobayes depuis la première inoculation et par une ligne verticale l'époque de la réinoculation ; nous avons pu schématiser ainsi, par un graphique, dont la régularité, d'ailleurs, est troublante, la dernière partie de notre conclusion.

Deuxième partie : N'ayant pu observer sur aucun de nos six premiers animaux ni le phénomène de mort brutale de Bail, ni même celui de la mort en vingt-quatre heures, par œdème du poumon, nous avons pensé reprendre l'expérience précédente, en

réduisant à trente-sept jours le laps de temps séparant la réinoculation de l'inoculation et en élevant la seconde dose jusqu'à 10 milligrammes de B. K.

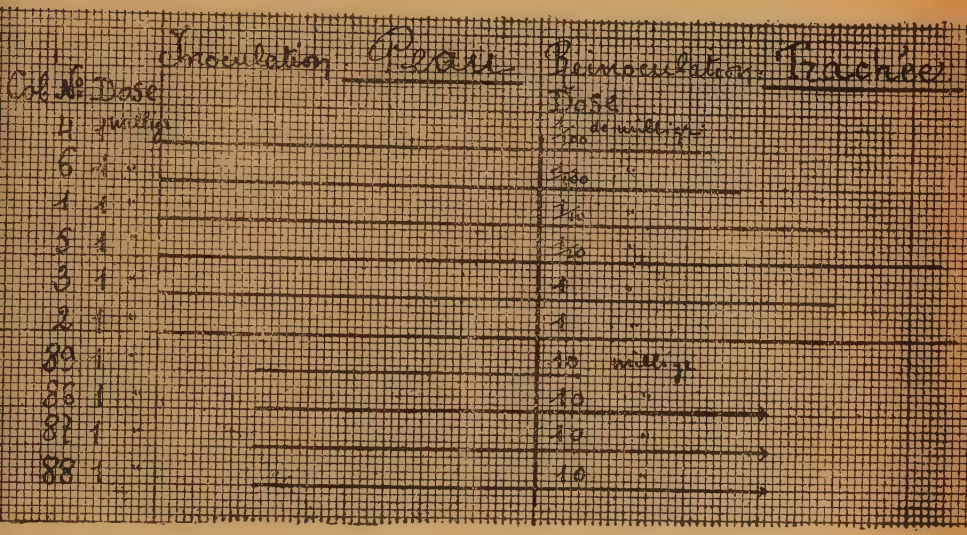
Six cobayes, les nos 85, 86, 87, 88, 89 et 90, furent destinés à cette expérience.

Les cobayes nos 86, 87, 88, 89 furent inoculés avec un milligramme de B. K. sous la peau de la cuisse droite. Ils firent tous l'abcès froid classique, deux semaines environ après l'inoculation. Trente-sept jours après cette dernière, nous avons pratiqué la réinfection par voie trachéale, avec 10 milligrammes de B. K. en suspension dans deux gouttes d'eau. Deux cobayes témoins, les nos 85 et 90 reçurent le jour même, également, 10 milligrammes de B. K. dans la tranchée. Ces deux témoins moururent le n° 90, neuf jours, le n° 85 quinze jours après cette inoculation.

Des quatre cobayes réinoculés, un seul, le n° 89, est mort six jours après la superinfection. Les trois autres vivent encore actuellement, trente et un jours après la réinfection. Nous n'avons pas voulu les sacrifier pour étudier les lésions qu'ils pourraient présenter. Nous attendrons qu'ils soient morts pour publier les constatations que nous aurons faites. Nous nous contenterons d'enregistrer, aujourd'hui, le fait que, réinoculés avec 10 milligrammes de B.K. dans la trachée, trois cobayes survivent trente et un jours et conservent encore un état général satisfaisant, tandis que deux cobayes inoculés pour la

première fois avec la même dose meurent neuf et quinze jours après.

Nous décrirons ici les lésions que nous avons constatées chez les cobayes témoins nos 85 et 90 et chez le cobaye 89 mort le sixième jour après la réinoculation.



Cobaye n° 90. — Inoculé avec 10 milligrammes dans la trachée, cet animal a été pris d'une dyspnée marquée qui empira jusqu'à la mort, survenue le neuvième jour.

A l'autopsie : nous avons trouvé :

Des poumons rouges, congestionnés, laissant, à la section, s'échapper une spume abondante.

Un foie congestionné, légèrement augmenté de volume.

Les autres organes nous ont paru normaux.

Cobaye n° 85. — Inoculé, comme le précédent, avec 10 milligrammes dans la trachée, cet animal a succombé

quinze jours après, présentant, comme le précédent, des phénomènes dyspnéïques.

A l'autopsie : En dehors de quatre ou cinq points grisâtres en voie de caséification, et siégeant au centre du poumon droit, autour des grosses bronches, l'autopsie de ce cobaye est comparable à celle du nº 90.

Ces deux animaux ont, en somme, présenté les lésions décrites par MM. F. Bezançon et de Serbonnes.

Cobaye nº 89. — Inoculé avec un milligramme sous la peau, cet animal a été réinoculé trente-sept jours après avec 10 milligrammes de B. K. dans la trachée, La mort est survenue six jours après la superinfection.

A l'autopsie : A la cuisse droite, au lieu de l'inoculation, nous avons trouvé *un abcès caséeux*, du volume d'un pois. De nombreux *ganglions caséeux* étaient disséminés dans les régions inguinales droite et gauche, dans le mésentère, le médiastin et, surtout, autour des pédicules pulmonaires.

Le foie, assez gros, présentait sur ses faces supérieure et inférieure des zones de dégénérescence graisseuse et de nombreux tubercules.

La rate, volumineuse, résistante à la section, était bourrée de tubercules.

Les poumons, de densité augmentée, tombaient au fond de l'eau. Durs à la section, d'aspect carminé au centre, ces poumons présentaient à la périphérie des zones caséeuses, dues probablement à la propagation aux poumons de la tuberculose ganglionnaire primitive.

En somme : comme dans la première partie de notre expérience, nous constatons, dans cette seconde partie :

1° Des lésions dues à l'inoculation première et siégeant au niveau des ganglions, du foie, de la rate, et de la corticalité des poumons,

2° Des lésions de réinfection, caractérisées par l'aspect carnisé, pneumonique, du parenchyme pulmonaire en sa partie centrale.

Ce qui a le plus retenu notre attention dans cette seconde partie de notre première expérience, c'est encore l'absence du phénomène de Bail, et la survie prolongée des animaux après une superinfection très massive.

EXPÉRIENCE DEUXIÈME

Inoculation : par voie intra-trachéale.

Réinoculation : par voie sous-cutanée.

Cette expérience, analogue à celle qui a été faite sur les lapins par MM. A. Phllibert et Cordey a pour but d'étudier :

1° La manière dont réagit, à la réinoculation, le tissu cutané d'un cobaye atteint de tuberculose pulmonaire.

2° La réaction focale, pulmonaire, chez le même animal.

Le groupe soumis à cette expérience comprend six cobayes, sans compter les témoins, qui reçoivent, chacun, 1/4 de milligramme de B. K. dans la trachée. Trente jours plus tard, l'un de ces animaux, le n° 30, reçoit 1/100 de milligramme de B. K. sous la peau de la cuisse ; un autre, le n° 20, 1/10 de milligramme et un troisième, le n° 24, 1 milligramme. Les trois cobayes nos 72, 74 et 77 sont réinoculés, par la même voie que les précédents, avec 10 milligrammes de B. K. chacun. Les cobayes nos 21, 23 et 26 nous ont servi de témoins dans cette expérience.

Cobaye n° 30. — Inoculé avec un milligramme de B. K. dans la trachée, ce cobaye a été réinoculé sous la peau

trente jours après, avec 1/100 de milligramme. Il n'a survécu que quatre jours à la superinfection, sans présenter, au lieu où cette dernière a été pratiquée, c'est-à-dire à la partie interne de la cuisse droite, ni plaque indurée, ni nécrose. Nous avons trouvé les téguments absolument sains.

A l'autopsie : *Les poumons* présentaient des foyers caséeux, développés principalement autour des ramifications bronchiques ; lésions typiques de primo-infection.

Le médiastin était bourré de ganglions caséifiés.

Le foie, assez augmenté de volume, était parsemé de quelques granulations grises.

La rate, grosse et résistante à la section, portait des granulations grises en nombre beaucoup plus considérable.

L'incision des téguments, au niveau de la face interne de la cuisse droite, au lieu de la réinoculation, ne montrait rien d'anormal. Tous les tissus y étaient sains.

Cobaye n° 20. — Inoculé avec 1/4 de milligramme dans la trachée et réinoculé avec 1/10 de milligramme sous la peau. Ce cobaye a survécu dix jours à cette seconde infection.

A l'autopsie : nous avons trouvé des lésions en tous points comparables à celles du cobaye n° 30.

Cobaye n° 24. — Inoculé avec 1/4 de milligramme et réinoculé avec 1 milligramme en même temps que les précédents, cet animal est mort dix-huit jours après la superinfection.

A l'autopsie : nous avons constaté des lésions pulmonaires, ganglionnaires, hépatiques et spléniques, identiques à celles que présentait le cobaye n° 30. Cependant, au lieu

de la réinoculation, les téguments étaient légèrement tuméfiés et indurés. Leur section nous a permis de constater une certaine congestion des tissus sous-jacents.

Les cobayes nos 74, 77 et 72 ont été inoculés par voie intra-trachéale avec 1/4 de milligramme de bacille de Koch et réinoculés, trente jours plus tard, avec 10 milligrammes sous la peau.

Le cobaye n° 74 est mort trois jours après la superinfection ; le **n° 77** dix-neuf jours et le **n° 72**, vingt-huit jours après.

A l'autopsie :

Le cobaye n° 74 présentait des lésions de primo-infection typiques. Rien ne pouvait, chez lui, faire soupçonner la réinfection.

Les cobayes 77 et 72, présentaient, au centre des poumons, de grosses zones caséeuses en voie de ramollissement et des granulations grises sur la corticalité ; *des ganglions* caséifiés énormes emplissaient le médiastin. *Le foie et la rate*, très augmentés de volume, présentaient quelques rares granulations grises.

Les téguments, au lieu de la réinoculation, paraissaient absolument sains.

Les cobayes témoins nos 21, 23 et 26, inoculés avec 1/4 de milligramme dans la trachée, ont été sacrifiés trente jours après, au moment de la réinoculation des cobayes 30, 20, 24, 74, 77 et 72.

A l'autopsie : nous avons trouvé aux poumons des lésions

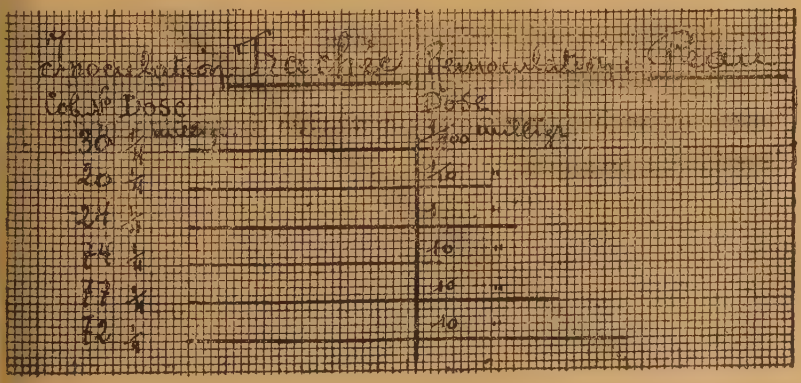
de primo-infection, en voie de ramollissement, et chez le cobaye n° 26, nous avons même pu constater la présence de cavernes.

Les médiastins de ces trois cobayes présentaient des ganglions volumineux.

Les foies et les rates étaient parsemés de granulations grises.

En somme, au cours de cette expérience, nous n'avons constaté ni phénomène de Koch, ni réaction focale. Les doses que nous avons employées étaient pourtant assez variées puisqu'elles allaient du 1/100 de milligramme à 10 milligrammes. Les cobayes témoins nous prouvaient, d'autre part, que le moment choisi par nous pour la superinfection était favorable puisque nos animaux présentaient des lésions pulmonaires en évolution.

Les animaux en expérience étaient encore assez résistants puisque l'un d'entre eux, réinoculé avec 10 milligrammes, a pu survivre vingt-huit jours à cette superinfection.



Un seul animal, le n° 24 a présenté cependant, au lieu de la seconde inoculation une zone indurée et congestionnée. Chez tous nos autres animaux, nous n'avons pu déceler que des lésions typiques de primo-infection.

Nous pouvons dire, par conséquent, comme MM. Philibert et Cordey pour le lapin que, chez le cobaye, lorsque le premier foyer est dans le poumon, la réinoculation sous-cutanée de bacilles de Koch *ne provoque pas d'escarre cutanée.* Et nous ajouterons que cette réinoculation ne provoque même pas d'abcès caséeux, évoluant comme une lésion de première infection, phénomène qui se produit chez le lapin. De plus, nous n'avons constaté aucune réaction focale appréciable.

Notons, également, qu'au cours de cette expérience, comme au cours de la précédente, nous n'avons constaté aucun rapport entre les durées des survies après la superinfection et les doses employées pour cette dernière. Au contraire, même, le cobaye ayant survécu le plus longtemps a été réinoculé avec la dose la plus forte.

Le graphique que nous donnons est, d'ailleurs, assez explicite pour nous permettre de ne pas nous étendre à ce sujet.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Inoculation : par voie intra-trachéale.

Réinoculation : par voie intra-trachéale.

Cette expérience, la principale de notre travail, est analogue à celle qui a été faite par MM. Philibert et Cordey sur le lapin. Elle a pour but d'étudier le mode réactionnel et la réceptivité du parenchyme pulmonaire, préalablement infecté, soumis à une superinfection.

Nous avons inoculé, pour cette expérience, 8 cobayes, les nos 40, 48, 32, 17, 34, 36, 73 et 76 avec 1/20 de milligramme dans la trachée. Trois témoins de cette première inoculation, les cobayes nos 38, 39 et 42 ont reçu, également, chacun 1/20 de milligramme de B. K. dans la trachée.

Vingt-neuf jours après cette première inoculation, le cobaye no 40 a reçu 1/100 de milligramme dans la trachée ; les cobayes 48, 32 et 17 ont reçu chacun 1/10 de milligramme, les nos 34 et 36, un milligramme et les nos 73 et 76, 10 milligrammes de B. K. chacun.

Au moment de la deuxième inoculation, nous avons préparé 5 cobayes témoins, les nos 33, 35, 37, 85 et 90, inoculés dans la trachée respectivement avec 1/100, 1/10, 1 milligramme, 10 milligrammes, et 10 milligrammes.

Cobaye n° 40. — Inoculé avec 1/20 de milligramme dans la trachée, ce cobaye a été réinoculé vingt-neuf jours plus tard, par la même voie, avec 1/100 de milligramme. Il est mort trente-six jours après la superinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé :

Au poumon gauche, des lésions de *broncho-pneumonie caséeuse*, sans cavernes apparentes.

Au poumon droit, quelques masses caséeuses, situées principalement au niveau du petit lobe postérieur.

De nombeux ganglions ont été découverts autour de la trachée et des grosses bronches.

La rate, un peu augmentée de volume, présentait quelques tubercules.

Le péritoine contenait un liquide citrin, peu abondant.

Cobaye n° 48. — Inoculé avec 1/20 de milligramme, ce cobaye a été réinoculé au même moment que le précéden avec 1/10 de milligramme. Il est mort neuf jours après la réinoculation.

A l'autopsie : nous n'avons constaté, au niveau des poumons, que des lésions de primo-infection, caractérisées par l'aspect en feuille de fougère.

Cobaye n° 32. — Inoculé et réinoculé avec les mêmes doses et en même temps que le précédent, cet animal a succombé seize jours après la réinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé, chez cet animal, au niveau des *poumons, de grosses lésions caséeuses et quelques cavernes*, peu nombreuses. Lésions comparables à celles qui étaient survenues après la primo-infection chez le cobaye n° 26, témoin de l'expérience II.

Cobaye n° 17. — Inoculé et réinoculé comme les précédents, cet animal a survécu vingt-cinq jours à la superinfection.

Al 'autopsie : nous avons trouvé :

Au niveau des poumons, de grosses lésions caséeuses, très avancées et de nombreux *ganglions péribronchiques.*

Le foie et la rate étaient parsemés de petites granulations grises.

Cobaye n° 34. — Inoculé avec 1/20 de milligramme, dans la trachée, ce cobaye a été réinoculé vingt-neuf jours après, avec un milligramme par la même voie. Il est mort rapidement, trois jours après la réinfection.

A l'autopsie : nous avons trouvé, *au niveau des poumons, des lésions caséeuses avancées, confluentes*, donnant presque l'aspect d'une pneumonie caséeuse.

Cobaye n° 36. — Inoculé avec 1/20 de milligramme ce cobaye a été réinoculé avec 1 milligramme, comme le précédent. Il a survécu trente-cinq jours à la superinfection.

A l'autopsie : nous avons constaté, *aux poumons, des lésions caséeuses* et *de nombreuses cavernes.*

Le péritoine contenait du liquide citrin, assez abondant.

Comme chez les autres cobayes, nous avons trouvé une *rate et un foie* augmentés de volume parsemés de tubercules et de *nombreux ganglions* caséifiés dans le médiastin.

Cobaye n° 73. — Inoculé avec 1/20 de milligramme, ce cobaye a reçu, vingt-neuf jours après, la forte dose de 10 mil ligrammes. Il a néanmoins résisté vingt et un jour après la réinfection.

A l'autopsie : nous avons constaté *de grosses zones*

caséeuses au niveau des *poumons* et de nombreux ganglions médiastinaux caséifiés.

Cobaye n° 76. — Inoculé avec les mêmes doses que le précédent, ce cobaye vit encore actuellement, cinquante et un jours après la superinfection, et ne présente qu'une légère dyspnée.

Les cobayes n^{os} 38, 39 et 42, témoins de la première inoculation, présentaient, le vingt-neuvième jour, des lésions typiques de primo-infection. Nous avons pu découvrir chez le cobaye 42 deux petites cavernes dans le poumon droit.

Parmi les cobayes témoins de la seconde inoculation, le cobaye n° 33, inoculé avec 1/100 de milligramme, est mort cinquante jours après l'inoculation, en présentant des lésions péribronchiques.

Le cobaye n° 37 inoculé avec 1 milligramme est mort quarante-sept jours après l'inoculation, en présentant également des lésions en feuille de fougère.

Le cobaye n° 35, inoculé avec 1/10 de milligramme vit encore cinquante et un jours après l'inoculation.

Les cobayes 85 et 90, inoculés avec 10 milligrammes sont morts, les premiers quinze jours, le second neuf jours après l'inoculation.

A l'autopsie : nous avons constaté chez ces animaux des lésions congestives des poumons et quelques rares granulations grisâtres.

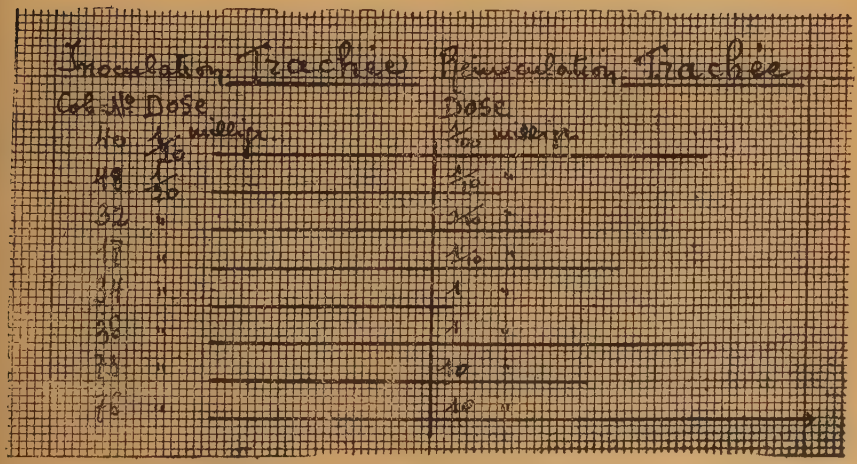
En somme, au cours de cette expérience, nous n'avons observé ni lésions de nécrose, ni hémorragie, ni mort brutale. L'étendue et la forme des lésions constatées chez les animaux réinfectés n'ont jamais

été en rapport avec les doses de B. K. employées.

Cependant d'une façon générale, nous pouvons dire que les poumons des animaux réinfectés ont présenté une tendance très marquée à la caséification. Sur huit animaux, six ont présenté des lésions caséeuses massives. Deux de ces cobayes ont présenté des cavernes typiques et deux autres des lésions de pneumonie caséeuse. Rien de semblable n'a été observé chez les témoins, qui ont présenté des lésions typiques de primo-infection, que nous avons décrites plus haut.

Ces résultats sont comparables à ceux qui ont été obtenus par MM. A. Philibert et Cordey sur le lapin.

Comme dans nos deux expériences précédentes, nous nous permettrons d'attirer l'attention sur le graphique que nous avons établi et nous noterons, d'une façon particulière, le fait qu'un cobaye réinoculé avec 10 milligrammes présente, cinquante et un jours après cette réinoculation, l'aspect d'un cobaye encore relativement résistant.



QUATRIÈME EXPÉRIENCE

Inoculation. — Par voie œsophagienne.

Réinoculation. — Par voie œsophagienne.

Cette expérience a pour but d'étudier la réceptivité et le mode réactionnel de l'épithélium digestif, préalablement infecté, en présence d'une réinfection.

Nous avons voulu, en outre, étudier, au cours de cette expérience, les lésions pulmonaires que pourraient présenter les animaux inoculés par la voie digestive et essayer de déterminer la voie suivie par le bacille pour atteindre le poumon.

Nous nous sommes servis, pour inoculer nos animaux, d'un tube rigide, muni d'une petite boule à son extrémité libre, adapté à une seringue de Pravaz, et que nous introduisions directement dans l'œsophage. La dose de bacilles à injecter se trouvait en suspension dans 1 centimètre cube d'eau.

Malheureusement, très souvent après nos injections nous avons pu constater que nos animaux étaient pris de régurgitations et rendaient aussi bien par la bouche que par les narines, une certaine quantité d'émulsion ingérée.

Il nous a paru d'ailleurs, et nous donnerons nos raisons plus loin, qu'une partie des bacilles mis en

contact avec le larynx étaient aspirés par les animaux et pénétraient ainsi dans les poumons où ils causaient des lésions identiques à celles que nous avons observées chez les cobayes inoculés directement dans la trachée.

Sept cobayes, sans compter les témoins, nous ont servi dans cette expérience. Cé sont les nos 52, 49, 59, 58, 57, 59 et 60. Quatre témoins ont été prévus, portant les numéros 53, 54, 55 et 51.

Nous avons employé, pour la première inoculation, la dose de 1 milligramme pour tous nos animaux et trois doses différentes pour la superinfection qui a eu lieu soixante-sept jours après la primo-infection.

Cobaye n° 52. — Inoculé par voie œsophagienne avec 1 milligramme de B. K., ce cobaye a été réinoculé soixante-jours après avec 1/10 de milligramme par la même voie. Il est mort cinq jours après la réinfection.

A l'autopsie — Nous avons constaté :

Aux poumons, des lésions caséeuses centrales, péribronchiques situées, principalement, aux bases et revêtant le type classique des lésions de primo-infection décrites par MM. F. Bezançon et de Serbonnes.

L'œsophage, l'estomac el les intestins de cet animal ne présentaient aucune lésion visible macroscopiquement. Par contre, nous avons trouvé des *ganglions mésentériques* en pleine caséification.

Le foie, très volumineux, résistant à la section, présentait

à la surface et dans la profondeur de son parenchyme de nombreux petits foyers caséeux.

La rate, grosse et congestionnée, était bourrée de tubercules.

Nous n'avons pas observé d'ascite ni de lésions péritonéales.

Cobaye n° 49. — Inoculé et réinoculé en même temps et avec les mêmes doses que le précédent, ce cobaye a succombé sept jours après la réinfection.

A l'autopsie : nous avons constaté des lésions identiques à celles que nous avons décrites pour le cobaye précédent.

Nous ajouterons que la partie corticale des poumons de ce cobaye paraissait absolument saine, tandis que le centre, à côté des masses caséeuses, laissait apercevoir des foyers de congestion.

Cobaye n° 59. — Inoculé avec 1 milligramme, ce cobaye a été réinoculé soixante-sept jours après avec 1 milligramme. Il a résisté soixante-cinq jours à la réinfection.

A l'autopsie : Nous avons trouvé *l'œsophage*, *l'estomac et les intestins* absolument sains, de nombreux *ganglions mésentériques*. *médiastinaux*, *inguinaux* et de nombreuses petites masses caséeuses au niveau du *foie*. *La rate* était saine.

Les reins semblaient congestionnés et les *capsules surrénales* paraissaient notablement augmentées de volume.

Aux poumons, nous avons constaté des foyers caséeux petits et rares sur la corticalité et une congestion discrète de la partie centrale.

Nous avons pensé que c'étaient là des lésions dues à la propagation au poumon de l'infection suivant la voie lymphatique. Nous avons constaté encore, sur un autre de nos animaux, le cobaye, numéro 50 des lésions identiques à celles que nous venons de décrire. Quant à tous les autres animaux, ils ont présenté des lésions pulmonaires en feuille de fougère, que nous attribuons à la pénétration dans la trachée des gouttelettes de l'émulsion, au moment des régurgitations.

Cobaye n° 58. — Quoique inoculé avec les mêmes doses et en même temps que l'animal précédent, ce cobaye, en dehors des lésions mésentériques et hépatiques, n'a présenté, au niveau du parenchyme pulmonaire, que de petits foyers caséeux axés sur les bronches. Nous avons trouvé en outre chez cet animal, qui a résisté soixante-six jours à la superinfection un épanchement péritonéal abondant.

Cobaye n° 57. — Inoculé avec 1 milligramme et réinoculé avec 10 milligrammes ce cobaye est mort treize jours après cette réinoculation.

A l'autopsie : nous avons constaté des lésions pulmonaires en feuille de fougère et de nombreux ganglions mésentériques et médiastinaux.

Cobaye n° 50. — Inoculé avec 1 milligramme et réinoculé avec 10 milligrammes cet animal a survécu cinquante et un jours à la réinfection.

A l'autopsie : nous avons aperçu, au niveau *des poumons*, sur la partie corticale, de petits foyers caséeux discrets. Le

centre du parenchyme présentait une congestion très nette et rien de plus.

Nous avons trouvé dans le *mésentère* et le *médiastin* des ganglions gazéifiés.

Le foie, volumineux, était bourré de granulations grises

Les reins, congestionnés, soutenaient des *capsules surrénales* très volumineuses.

Un liquide citrin, clair, inondait le péritoine.

Les lésions que nous venons de décrire sont identiques à celles du cobaye 59. Nous les attribuons à la propagation aux poumons de la tuberculose localisée primitivement aux ganglions mésentériques.

Cobaye n° 60. — Inoculé avec 1 milligramme, et réinoculé avec 10 milligrammes en même temps et par les mêmes voies que les précédents, ce cobaye vit encore cent et un jours après la superinfection.

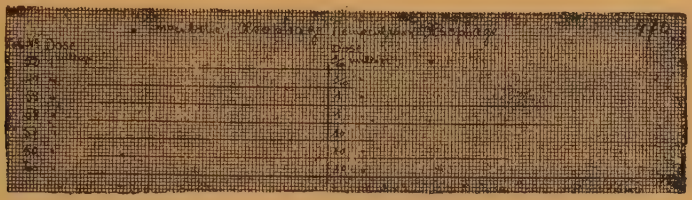
Les cobayes témoins 51, 53, 54 et 55 présentaient tous des lésions au niveau des ganglions mésentériques et l'aspect en feuille de fougère au niveau des poumons.

Nous ne nous attarderons donc pas à leur description.

En somme, au cours de cette expérience, en dehors des lésions siégeant sur les ganglions mésentériques, nous n'avons rien relevé qui puisse traduire, au niveau du tube digestif, ni l'infection première ni l'infection seconde.

Chez deux cobayes, les lésions que nous avons trouvées au niveau des poumons étaient dues à la propagation à ces organes d'une tuberculose primi-

tivement ganglionnaire, et chez tous les autres animaux, à la pénétration dans les voies respiratoires des gouttelettes d'émulsion pendant les régurgitations.



Les lésions pulmonaires consécutives à la tuberculose des ganglions mésentériques paraissent discrètes et relativement bénignes. Elles permettent une survie prolongée. Quant aux lésions primitivement pulmonaires, elles ont été, au cours de cette expérience, pareilles à celles que nous avons décrites précédemment.

Ajoutons que la survie des animaux réinfectés n'est pas en rapport avec les doses de B. K. employées pour la réinfection.

Chez aucun cobaye nous n'avons pu constater de phénomène que nous puissions taxer de *phénomène allergique*.

CONCLUSIONS

Les résultats obtenus au cours de nos expériences nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

1° Chez aucun cobaye inoculé par la voie sous-cutanée et réinoculé par la voie intra-trachéale on n'observe la mort brutale, accompagnée d'hémorragie, décrite, pour la première fois, par Bail.

Les poumons des cobayes inoculés pour la première fois, de densité normale, présentent toujours des lésions ayant l'aspect classique, en « feuille de fougère » décrit par MM. Besançon et Braun

Les poumons de cobayes inoculés sous la peau et réinoculés par la voie intra-trachéale, plus denses que l'eau, laissent apercevoir des lésions centrales, siégeant au niveau des lobes supérieurs de préférence, *et présentent une tendance moins grande que les précédents à la caséification.*

2° Chez les cobayes inoculés dans la trachée et réinoculés sous la peau, on ne constate pas d'escarre locale ni d'abcès caséeux évoluant comme en une première infection, ni de réaction focale appréciable.

Le phénomène de Koch cutané ne se produit donc

pas chez les animaux inoculés primitivement dans les poumons.

3° Les cobayes inoculés par la voie intra-trachéale et réinoculés de la même façon, avec des doses de B. K., les plus variées, ne présentent ni lésions de nécrose, ni hémorragies, ni le phénomène de la mort brutale.

Néanmoins, les lésions obtenues chez ces animaux, à la suite de la réinoculation, sont caractéristiques. Elles ont une tendance très marquée à la caséification et peuvent revêtir soit la forme cavitaire, soit celle de la pneumonie caséeuse.

L'étendue et la forme de ces lésions ne semblent cependant pas en rapport avec les doses de B. K. employées pour la réinfection.

4° Les animaux inoculés par la voie œsophagienne et réinoculés par la même voie, ne présentent jamais au niveau de leur épithélium digestif, de lésions dues soit au premier soit au second passage des B. K. Les ganglions mésentériques de ses animaux sont toujours atteints.

Les lésions pulmonaires sont de deux sortes : les unes dues à la propagation aux poumons de la tuberculose primitivement ganglionnaire; les autres dues à la pénétration dans les voies aériennes des particules de l'émulsion injectée.

Alors que les premières lésions sont discrètes et relativement bénignes, les secondes évoluent comme des lésions de primo-infection par voie intra-trachéale.

Aucun phénomène ne peut être taxé ici de *phénomène allergique*.

5° Les lésions obtenues dans les réinfections expérimentales, quant à leur forme et à leur étendue ainsi que la survie des animaux après superinfection ne sont jamais en rapport avec la quantité de bacilles injectés lors de la seconde infection.

Vu : Le Président de la thèse,
F BEZANÇON

Vu, le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

Ameuille et Kindberg.— Bull. de la Soc. d'étude sc. sur la Tub., 2e série, tome III, avril 1913, p. 33-40.

Arloing (S.).— Journal de Physiologie et de Pathologie générales, 1903, p. 677.

Bail (O.).— Ueber Empfindlichkeit bei tuberkulœsen Thieren (Wiener Klinish Wochensch., 1904, t. XVII, p. 846).

Bezançon (F.) et de Serbonnes. — Journal de Physiologie et de Pathologie générales, novembre 1909, 2e mémoire.

— Soc. médicale des Hôpitaux, mars 1910.

— Réinfection à doses massives des cobayes tuberculeux par voie sous-cutanée et par voie intratrachéale (Bull. Soc. d'étude sur Tub., avril 1912, p.51).

— Le phénomème allergique pulmonaire de réinfection tuberculeuse (XIIIe Congrès Français de Médecine. Paris, 13-16 oct. 1912, p. 96).

— Superinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye (Annales de Médecine, t. I, 1914, p. 129-151).

Besançon (F.). et Philibert (A.). — La signification biologique du phénomène de Koch (Paris Médical, 2 janvier 1926)

Le Bruyant.— Société du Biologie, 15 juillet 1911.

Burnet.— Sur la prétendue destruction des B. de K. dans le péritoine des cobayes tuberculeux (Ann. de l'Institut Pasteur, mars 1915, nº 3, p. 119).

Calmette et Guérin.— Ann. Inst. Pasteur, t. XXI, nº 1907 et nº 9, 1908.

Chausse (P.).— La réinoculation de la tuberculose et la résistance acquise par l'organisme tuberculeux (Revue de la Tuberculose, nº 3, juin 1913, p. 190).

Courmont (*J.*) *et Lesieur*.— Société de Biologie, 23 mai 1908.

Debré (*R.*) *et Paraf* (*Jean*).— Société de Biol., 18 décembre 1920 et 8 janvier 1921.

Debré (*R.*) *et Bonnet* (*H.*).— R. Soc. de Biologie, 8 juillet 1922 et Journal médical français, sept. 1922.

Delagrange (*H.*). — Thèse de Paris, 1923. Doin, édit.

Della Cella. — Centralbl. f. Bakt., vol. XXXVI.

Detre-Deutch. — Vien. Klin. Woch., 1905, n° 9.

Feistmantel. — Centralbl. f. Bakt., vol. XXXVI.

Finzi (*G.*). — Recueil de médecine vétérinaire, 28 février 1911.

Grysez (*V.*) *et Petit-Dutaillis* (*D.*). — Soc. de Biologie, 21 déc. 1912 et 18 octobre 1913,

Hamburger. — Beitr. Z. Klin. d. Tub., vol. XII et XVIII.

Kindberg (*L.*). — Thèse Paris, 1913.

Koch (*R.*). — Fortsezung der Mittheilungen uber ein Heilmittel gegen tuberculose (Deutsche Med. Woch., 15 janvier 1891, p. 101).

Kratz et Grosz. — Centralbl. f. Bact., vol. XLII, 1908.

Kraus et Hofer. — Deutsch med. Wochenschr., 27 juin 1912 p. 1227.

Mauvaring (*W. H.*) *et Bronfenbrenner* (*J.*). — The Journal of Exper. Med., t. XVIII, 6 déc. 1913, p. 601.

Nichols (*J. L.*). — Studies on immunity in tuberculosis a. histological study of the lesions of immunized rabits (Med. Rev. 1905).

Philibert (*A.*) *et Cordey* (*F.*). — Réinfection tuberculeuse expérimentale chez le lapin (Annales de médecine, t. XVII, n° 1, janvier 1925).

Philibert (*A.*). — La bactériologie de la tuberculose. Paris, 1926.

Rist et Kindberg (*L.*). — Lésions rénales obtenues par l'injection intra-cardiaque de bacilles tub. chez des chiens atteints de tuberculose pulmonaire chronique (Bull. Soc. étud. scient. sur la tuberculose, 2e série, t. III, n° 2, avril 1913, p. 29).

Rist (*L.*), *Kindberg et Rolland* (*J.*). — Etude sur la réinfection tuberculeuse (Annales de médecine, t. I, 1914, p. 310, 1re mémoire et p. 375 2e mémoire).

Rist et Rolland. — Troisième mémoire Annales de médecine, t. II, 1914-1915, p. 23.

Rist et Kindberg. — Bulletin Soc. d'étud. Sr. tub., mai 1923.

Robert C. Paterson. — The pleural reaction to inoculation with, tubercle bacilli in vaccined and normal. Guinea pigs. Amer. Rev. of Tub., vol. 1, nº 5, août 1917.

Rolland (J.). — Etude sur le phénom. de Koch et la réinfect. tuberc. Thèse Paris, 1914.

Romer (P.). — Spezifische Ueber empfindlichkeit und Tuberculoseimmunitat (Beit Z. Klin. der Tub., t. XI, 1908.

— Weitere Versuche uber immunitat gegen Tuberculose durch tub., ibid., t. XIII, 1909.

— Sitzungbericht arztl. Verein zu Marburg, 19 mai 1908, 22 juillet 1908, 21 mai 1909.

Romer et Joseph. — Die tuberculose reinfektion (Beitrage z. klin. der Tub. B. XVII, H. 3, 1910).

— Beitr. Z. Klin. d. Tub., 1909, volume 888.

— Tuberculosis, avril 1910.

Schieck (F.). — Veroffentl. d. Robert Koch Stiftung fasc. 5 7, 1913.

Soper (W. B.). — Exper. Tuberculosis of the liver (The american Rev. of Tuberculosis, vol. 1, nº 7, sept. 1917).

6953 — Imp, de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 1-1926